

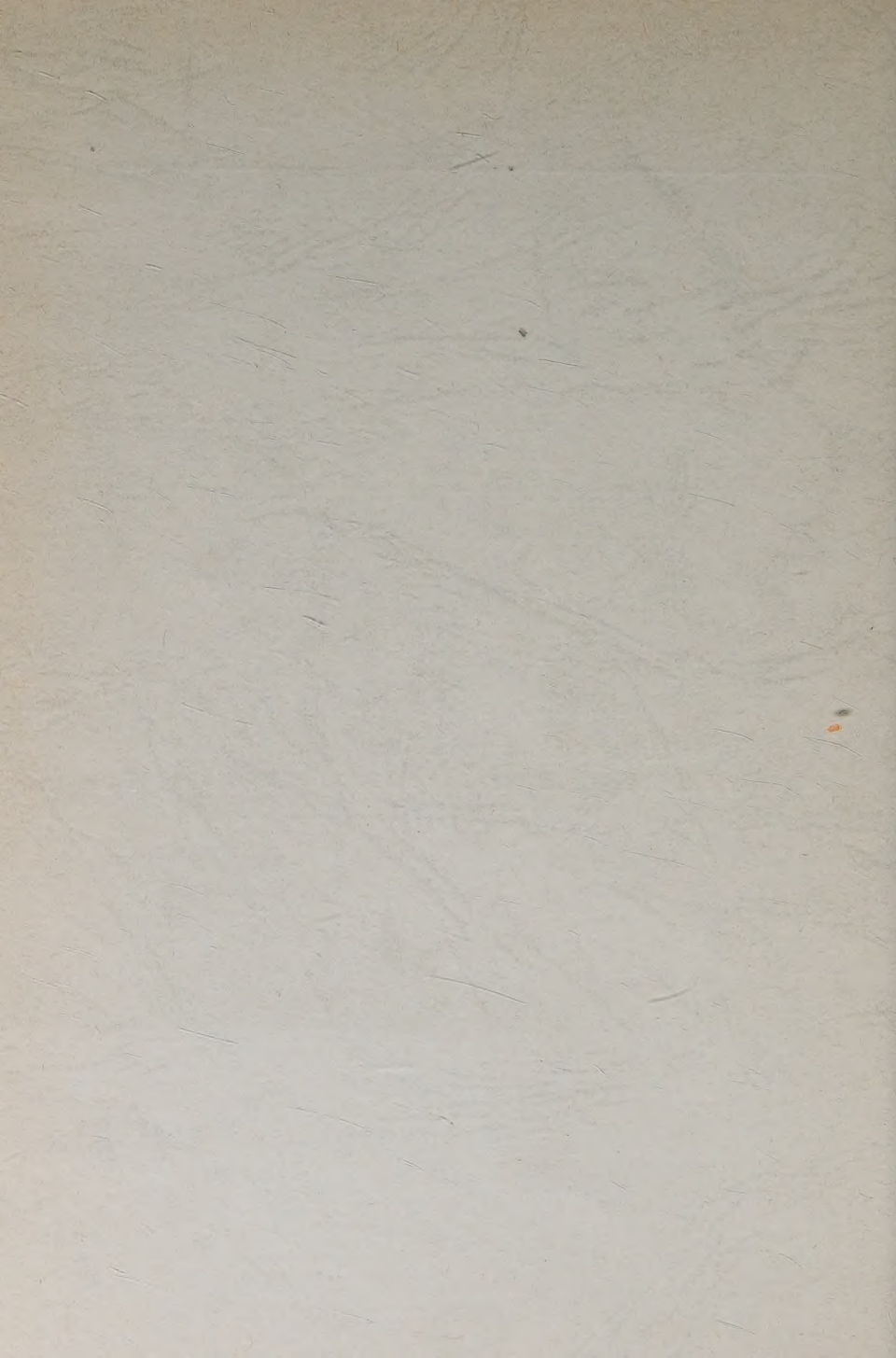
Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. E. Schreck

Zur Klinik und Pathologie des Retinoblastoms

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

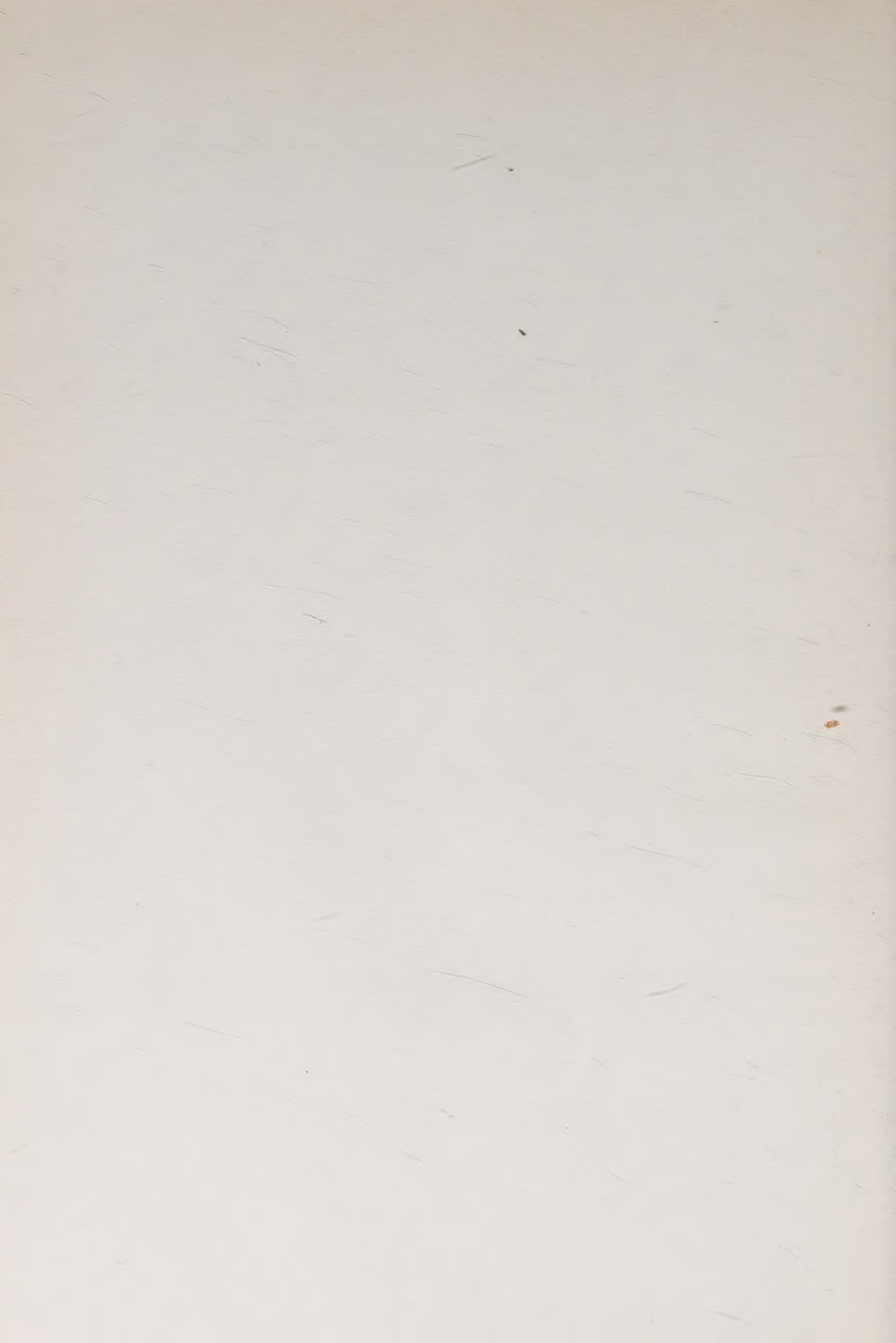
vorgelegt von
Elisabeth Panis
aus Laupheim





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548612_0031



**Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. E. Schreck**

Zur Klinik und Pathologie des Retinoblastoms

Inaugural-Dissertation

**verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde**

**vorgelegt von
Elisabeth Panis
aus Laupheim**

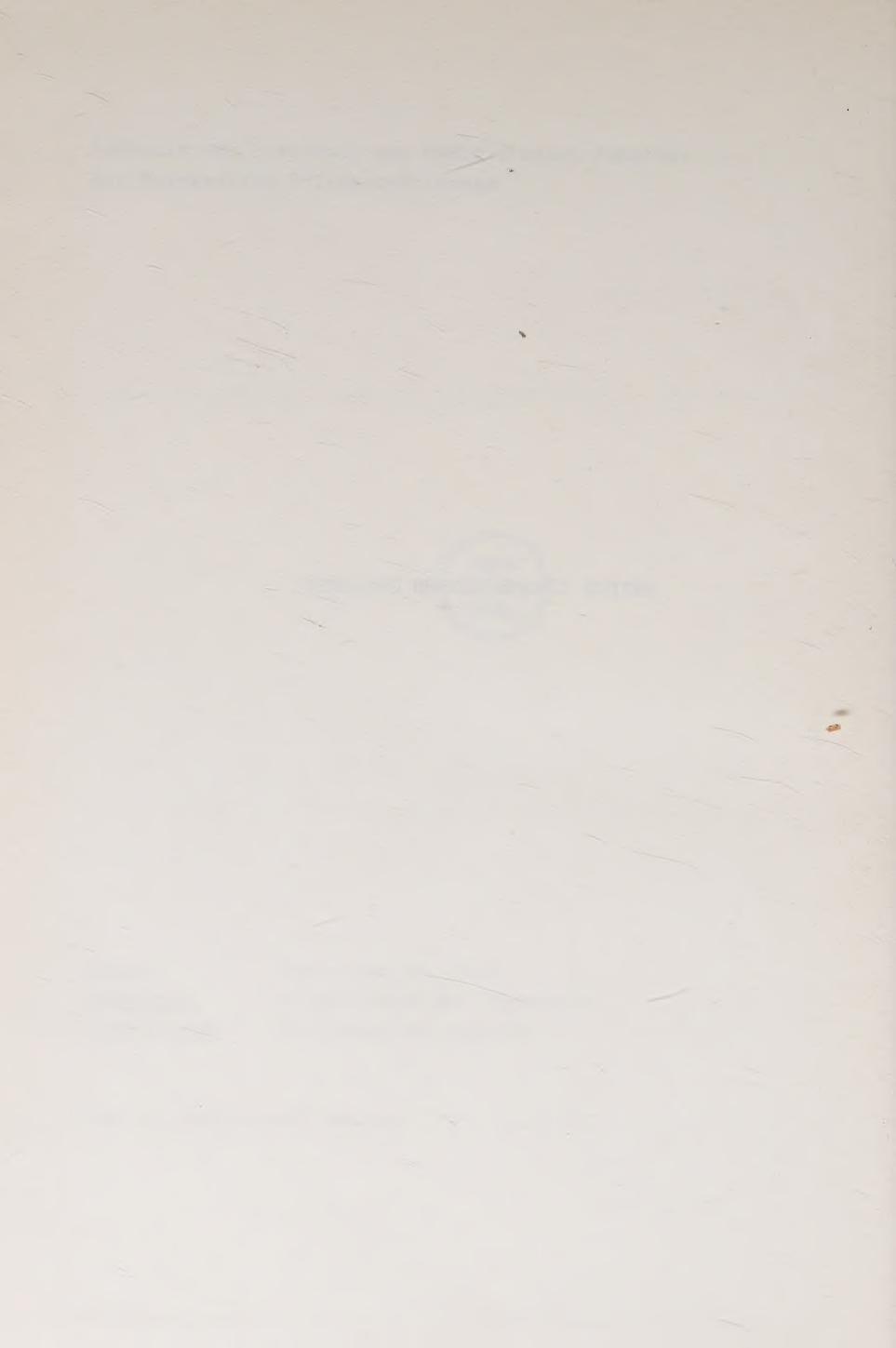
Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



<u>Dekan:</u>	Professor Dr. Koch
<u>Referent:</u>	Privatdozent Dr. Meythaler
<u>Korreferent:</u>	Professor Dr. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 1972

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET



Inhaltsverzeichnis

	SEITE
I. EINLEITUNG	1
II. HISTOLOGIE	3
III. KRANKENGUT	5
IV. DISKUSSION	15
V. ZUSAMMENFASSUNG	29
VI. LITERATURVERZEICHNIS	31

1	INTRODUCTION	1
2	GENERAL INFORMATION	2
3	DESCRIPTION OF THE PROJECT	3
4	SCOPE OF THE PROJECT	4
5	OBJECTIVES OF THE PROJECT	5
6	SCOPE OF THE PROJECT	6
7	SCOPE OF THE PROJECT	7

EINLEITUNG

Das Retinoblastom ist der häufigste maligne intraoculare Tumor des Kindesalters und unter allen Tumoren der 2.häufigste nach dem malignen Melanom. Der krebsartige Tumor ist schon seit frühester Zeit bekannt, doch erst seit wenigen Jahrhunderten gibt es genauere klinische Beschreibungen, die die Natur dieser Erkrankung abschätzen lassen. PETRUS PAWIUS, Professor der Anatomie in Leiden, beschreibt anhand einer Autopsie im Jahre 1597, die 1657 von BARTHOLINES veröffentlicht wurde: ein 3-jähriges Kind war an einem hervorquellenden Tumor des linken Auges gestorben. Der Tumor hatte durch die Augenhöhle die temporale Region durchbrochen und befand sich innerhalb des Craniums.

1767 berichtet R. HAYES über einen Fall. Es handelt sich um ein 3 Jahre altes Mädchen mit beidseitiger Geschwulst. HAYES zeichnete ein genaues Bild über ein amaurotisches Katzenauge. Im entfernten Auge fand man einen krebsartigen Tumor. Auf die Extirpation dieses Auges folgte ein Rezidiv in der Augenhöhle. Bei der Autopsie entdeckte man, daß der N.opticus bis zum Chiasma infiltriert war. Zu dieser Zeit nannte man die Krankheit "weicher Krebs."

Der erste, der diesen Tumor als Krankheit für sich beschrieb, war der Edinburgher Ophthalmologe WARDROP im Jahre 1809. Er erkannte auch, daß der Tumor in den meisten Fällen von der Retina aus wächst. Trotzdem differierten jahrelang die Meinungen über den Ursprung solcher Neoplasmen. Ein Teil der Wissen-

schaftler verdächtigte die Retina, ein anderer die Chorioidea, den Glaskörper, den N. opticus, ja sogar die Sklera.

SCARPA behauptet 1816, die Netzhaut sei Ausgangspunkt des Tumors. Frühe mikroskopische Untersuchungen und Beobachtungen von LANGENBECK 1836 und detaillierte Histologiebefunde von ROBIN erhärteten die Behauptung von SCARPA.

Der genaue Ursprung des Tumors an der Retina gab weitere Dispute. ROBIN glaubte er entsteht in der inneren Körnerschicht, MANFREDI 1868 und IWANOF 1870 meinten in der Nervenfaserschicht, während von GRAEFE 1864 ihn ein Retinosarkom nennt.

R.VIRCHOW 1864 glaubte, er sei wie die Gehirngliome ein Gliosarkom, das aus dem Stützgewebe der Retina entsteht. Deshalb nannte man lange Zeit den Tumor irrtümlich Glioma retinae, obwohl er sich in Klinik und Pathologie vom Gehirngliom gänzlich unterschied.

1891 begründete FLEXNER und 1897 WINTERSTEINER die nicht sarkomatöse Natur und den neuralen Ursprung der Geschwulst. FLEXNER beschrieb als Erster die Rosetten im Tumor und schlug den Namen Neuroepitheliom statt Gliom vor.

WINTERSTEINER sagte, daß das Neoplasma von den Körnerschichten der Retina entspringt und zwar durch versprengte Zellen der Zapfen und Stäbchen. Die embryonale Natur der Zellen bekräftigte 1896 COLLINS.

Der Name Retinoblastom stammt von VERHOEFF 1922 und drückt die Abstammung von embryonalen retinalen Zellen aus. 1926 wurde dieser Name von der American Ophthalmological Society übernommen. (8)

HISTOLOGIE

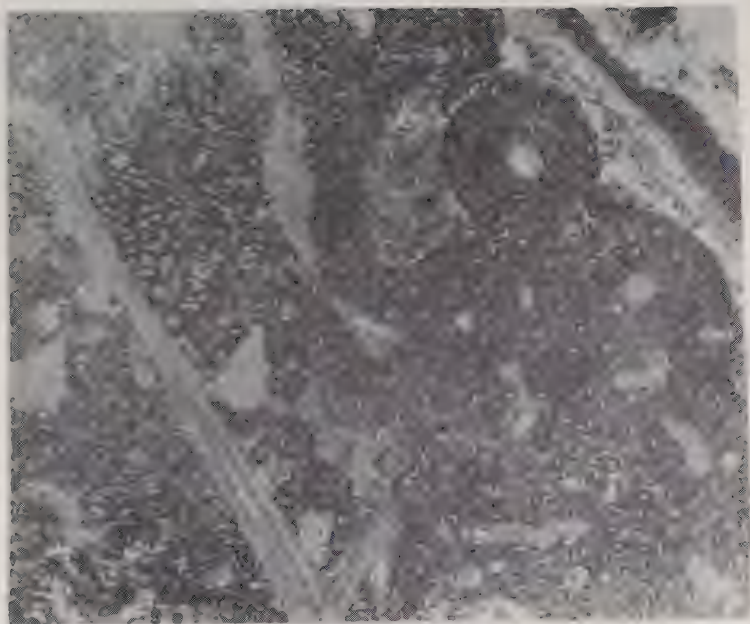
Beim Retinoblastom handelt es sich um eine bösartige Geschwulst im Kindesalter. Das histologische Bild ist gewöhnlicherweise charakteristisch und relativ einfach zu diagnostizieren. Es setzt sich aus undifferenzierten neuroblastischen Zellen, sogenannten "Retinoblasten" zusammen, die große, hyperchromatische Kerne und ein helles Protoplasma besitzen. Mitosen sind häufig.

Man kann nach REESE (34) zwei Typen von Retinoblastomen unterscheiden. Gewöhnlich liegen in den meisten Fällen die reichlich undifferenzierten Retinoblasten diffus verstreut oder in Haufen und Reihen gruppiert. In einigen Retinoblastomen haben die Retinoblasten die Fähigkeit, sich in Rosetten anzuordnen. Diese Retinoblasten sind ohne Zweifel höher differenziert und weniger anaplastisch als in der Tumormasse.

FLEXNER und WINTERSTEINER haben die Rosetten zum ersten Mal beschrieben. Die Zellen der Winterstein-Flexnerschen Rosetten sind mehr kubisch und um ein rundes Lumen angeordnet. Die Kerne liegen zum größten Teil an ihrer Basis lumenentfernt und haben feine fadenförmige Fortsätze. Das Lumen ist durch eine dünne Membran begrenzt und gelegentlich mit einer mukoiden Flüssigkeit gefüllt.

Stellenweise findet man innerhalb des Tumors Nekrosen und Verkalkungen. Gefäße sind reichlich ausgebildet. Das Stroma, das aus retikulärem Bindegewebe besteht, ist nur wenig ausgeprägt.

Die Tumormassen liegen oft subretinal. Sie können ebenfalls in den Glaskörper hineinwachsen, sowie den N.opticus infiltrieren. Häufig finden sich im Kammerwasser Tumorzellen. Bei reichlichem Vorkommen kann dadurch ein Hypopyon vorgetäuscht werden. (5, 6, 7, 11, 19, 26, 29, 58, 52, 58).



Histologische Mikrophotographie eines Retino-
blastoms mit Winterstein-Flexnerschen Rosetten.
(H.E.)



Histologische Mikrophotographie eines Retinoblastoms, mit Infiltration des Opticus.

KRANKENGUT

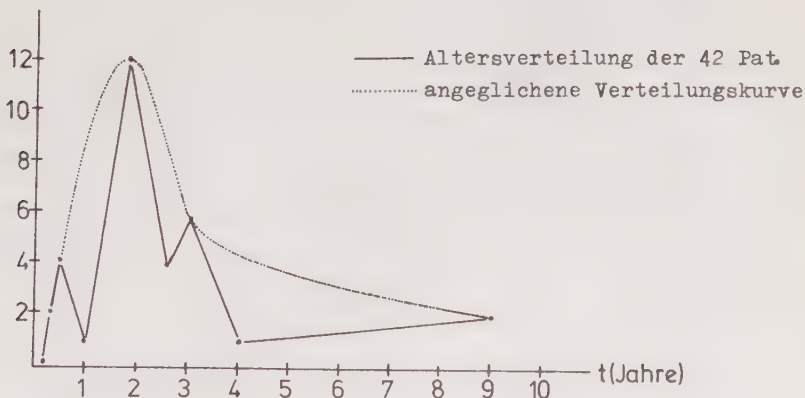
Es wird das Krankengut der Jahre 1940-1970 der Universitäts-Augenklinik Erlangen-Nürnberg ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden 42 Patienten mit einseitigem bzw. doppelseitigem Retinoblastom behandelt. Also waren insgesamt 52 Augen befallen.

Unter diesen 42 Patienten waren 22 männlichen und 20 weiblichen Geschlechts.

Ausnahmslos wurden nur Kinder vom Retinoblastom befallen. Unser jüngster Patient war bei Stellung der Diagnose 3 Monate, der älteste 9 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug im Mittel 1 Jahr 10 Monate.

Eine gewisse histologische Ähnlichkeit besteht hier zum Medulloblastom des Kleinhirns und zum Sympathikoblastom, die ebenfalls hauptsächlich bei Kindern der gleichen Altersgruppe auftreten.

Anzahl der erkrankten Kinder

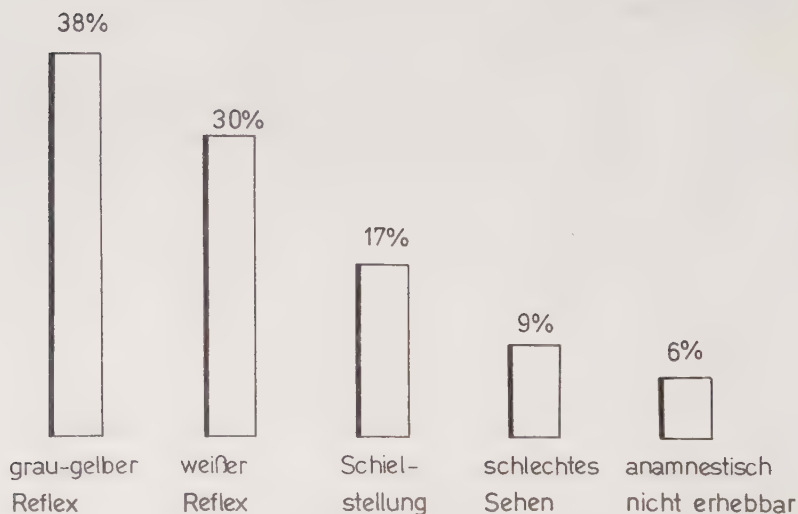


Das Retinoblastom kommt demnach sowohl einseitig als auch doppelseitig vor. Bei den 42 Patienten fand sich doppelseitiger Befall bei 21,4 % im Alter von 6 Mon.- 2 Jahre, einseitiger Befall bei 78,5 % im Alter von 3 Mon.- 9 Jahre. Die 52 erkrankten Augen verteilten sich mit 73,8 % auf das rechte und mit 62,5 % auf das linke Auge.

ANAMNESE

Die Anamnese ist meistens charakteristisch für diese Art der Erkrankung. Die Eltern oder Bekannten des betreffenden Kindes bemerkten über eine mehr oder weniger lang dauernde Zeitspanne verschiedenfarbige Reflexe in der Pupille des Kindes. In einigen Fällen lenkte ein Strabismus zur Diagnose hin. In 3 Fällen wurde festgestellt, daß das Kind nichts mehr auf dem Auge sieht. Ein Schema soll verdeutlichen, mit welchen Symptomen die Eltern mit ihren Kindern zum Arzt kommen.

Schema über die Art der Erstentdeckung:

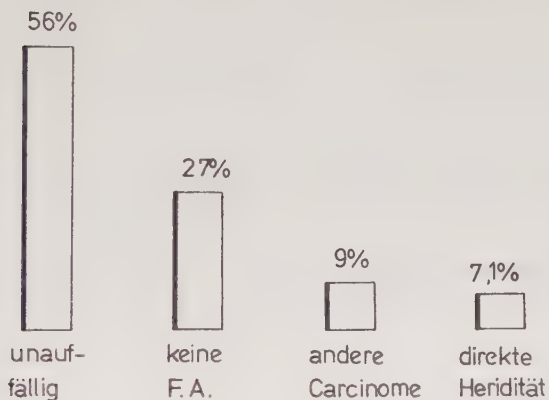


Anamnestisch wird demnach bei 68% der Retinoblastome irgendein farbiger Reflex als Erkennungszeichen am Auge festgestellt. Eine mehr oder minder ausgeprägte Schielstellung zeigte sich bei 17%.

FAMILIENANAMNESE

In 56% der gesamten Fälle waren die Familienanamnesen vollkommen unauffällig.

Schema zur Familienanamnese:



Bei 27% waren laut Krankenblatt keine Familienanamnese zu erheben. In 9% der Fälle lagen andere Geschwülste vor, wie zum Beispiel Magencarcinom oder Mammacarcinom, was jedoch auch mit vergleichender Literatur reiner Zufall war und ohne Bedeutung sein dürfte.

ERBLICHKEIT

In drei Fällen, das entspricht 7,1 %, lies sich eine direkte Erbllichkeit nachweisen. Einmal erkrankten beide Töchter an Retinoblastomen des rechten und linken Auges, bei denen der Vater im Kindesalter von einem Retinoblastom befallen war.

In einem anderen Fall erkrankte der Sohn an einem doppelseitigen Retinoblastom, bei dem der Vater im frühen Kindesalter ein histologisch gesichertes Retinoblastom gehabt hatte. Bemerkenswert ist das grundsätzlich doppelseitige Vorkommen der Retinoblastome bei Nachkommen von Eltern, die früher einmal an einem Retinoblastom erkrankt waren.

MISSDEUTUNGEN

In zwei Fällen lautete die Diagnose auf Glaukom. Während im ersten Fall die vorläufige Diagnose schon vor der Behandlung korrigiert werden konnte, fiel beim 2. Patienten erst nach einer vorgenommenen Glaukomoperation der Verdacht auf ein eventuelles Retinoblastom, das sich dann auch nach der Enukleation bestätigte.

LAGE DER TUMOREN

Über Lage und Ausdehnung der Tumoren soll nachfolgende Tabelle Aufschluß geben. Von insgesamt 52 befallenen Augen einschließlich der doppelseitig befallenen Patienten wiesen auf:

ein Knoten	bei 19 Augen
mehrere Knoten	bei 26 Augen
papillenfrei	bei 21 Augen
Papille befallen	bei 14 Augen
Tumor in Glaskörper eingewachsen	bei 32 Augen
Tumor verkalkt	bei 7 Augen
Tumor nekrotisch	bei 2 Augen

Bei 7 Patienten wurde später bei der histologischen Untersuchung festgestellt, daß der Tumor in den Opticus infiltriert war.

Ein Buphthalmus bzw. ein Hydrophthalmus bestand bei 5 Patienten entsprechend 11,9%.

Ein Mikrophthalmus konnte nicht festgestellt werden.

Bei einem Kind wurden Metastasen bei der Sektion in den weichen Hirnhäuten und eine Fernmetastase in der 8. Rippe gefunden.

Außerdem starben noch zusätzlich drei Kinder an den Folgen intracerebraler Metastasen.

Anhand von einigen Krankengeschichten soll nun der Krankheitsverlauf geschildert und typische gemeinsame Merkmale hervorgehoben werden.

Patientin Angelika A. aus Nürnberg

geb.: 5.3.39.

Familienanamnese unauffällig

Eigenanamnese: normale Geburt, 、
seit 10.7.39 gelber Reflex am
linken Auge.

Befund: L.A. "amaurotisches Katzenauge"
in leichter Schielstellung nach
innen.
R.A. in allen Abschnitten alters-
entsprechend regelrecht.

Therapie: Enukleation am 5.8.39 des linken Auges in Chloroformnarkose.

Anat. Protokoll: Am 29.8.39 wird das linke Auge pathologisch untersucht. Die Hornhaut ist oben außen leicht eingesunken. Das Kammerwasser ist etwas getrübt. Der Sehnerv ist dicker. Die Netzhaut ist vollständig abgelöst und hinter der Netzhautablösung findet sich ein weißlicher kalkiger Tumor.

Hist. Befund: Der Sehnerv ist im Durchschnitt sehr kernreich. Es handelt sich um dunkel gefärbte Kerne ohne Zelleib und offenbar nicht um Gliazellen. Der Bulbus ist nicht vergrößert. Die Netzhaut ist vollständig abgelöst und in ein Retinoblastom übergegangen. Es finden sich im histologischen Präparat reichlich Winterstein-Flexnersche Rosetten

und stellenweise, besonders in den vorderen Teilen, nekrotische Bezirke.

Weiterer Verlauf:

22.2.40 Retinoblastom im rechten Auge, erneute Einweisung, genauere Untersuchungen ergeben zwei kleine Herde direkt neben der Papille.

Von 27. bis 29.2.40 jeweils eine Röntgenbestrahlung
8.8.40 wiederholte Bestrahlung

6.6.41 ergibt die Untersuchung umschriebene weiße Herde.

Nov. 41 beginnende Strahlenkatarakt.

Nov. 43 Linsenextraktion

Patientin gilt als geheilt, was sich auch bei einer Nachuntersuchung 1951 bestätigte. Es ergeben sich am Fundus atrophische Herde mit reichlich Pigment.

Zur Ergänzung sei noch erwähnt, dass die Patientin 1963 an einem inoperablen Osteosarkom erkrankte und an dessen Folgen starb.

Patient Ludwig M. aus Unterweilersbach

geb.: 25.3.37.

Familienanamnese unauffällig.

Eigenanamnese: normale Geburt

4 Tage vor Klinikaufnahme am 19.6.40
erstmalig heller weißer Reflex am
linken Auge bemerkt.

Befund: L.A. Pupille mittelweit, Hornhaut
glatt und glänzend, gelblicher
Reflex in der Pupille, im Augenhintergrund grosser weißlicher
Tumor im nasalen Anteil mit Gefäß-

sprossung. Papille ist nicht einzusehen.

R.A. in allen Abschnitten altersentsprechend regelrecht.

Therapie: Enukleation am 21.6.40 des linken Auges.

Anat. Protokoll: Das Auge war in seinen Ausmaßen normal groß. Im Anschnitt ergibt sich folgendes Bild: Der Tumor hat sich vom Äquator der Retina glaskörperwärts bis zum Hinterrand der Linse blumenkohlartig entwickelt. Papille ist frei.

Hist. Protokoll: Im histologischen Bild zeigt sich typisches Retinoblastomgewebe mit deutlich ausgeprägten Winterstein-Flexnerschen Rosetten. An manchen Stellen sieht man noch normales Retinagewebe, das im Begriff ist, sich in Tumorgewebe umzuwandeln. Der Sehnerv ist frei.

Weiterer Verlauf:

Sämtliche Nachuntersuchungen bis Ende 1943 waren ohne Befund. Der Patient konnte als geheilt angesehen werden.

Patientin Edda T. aus Selb

geb.: 5.1.39.

Familienanamnese unauffällig

Eigenanamnese: normale Geburt. Schielstellung des rechten Auges seit Geburt.
Drei Wochen vor Klinikaufnahme am 3.3.41 helles Aufleuchten der Pupille des rechten Auges. Tränensekretion desselben verstärkt.

Befund: L.A. in allen Abschnitten alters-
entsprechend regelrecht.
R.A. Hornhaut milchig weiß getrübt,
Einblick auf tiefere Augenteile nicht
möglich.

Therapie: . Enukleation am 6. 3. 41 des rechten
Auges. Nach der vorläufigen Abheilung
wird eine Röntgenbestrahlung ange-
schlossen.

Anat. Protokoll: Das ganze Auge ist von einem Retino-
blastom ausgefüllt. Der Sehnerv ist
infiltriert.

Hist. Protokoll: Die histologischen Präparate zeigen
den Bulbus, soweit im Schnitt ersicht-
lich, von typischem Retinoblastomgewebe
ausgefüllt. Stellenweise ist schon das
Tumorgewebe nekrotisch zerfallen mit
kalkigen Einlagerungen.
Im Sehnervenschnitt ergibt sich eben-
falls eine massive Infiltration.

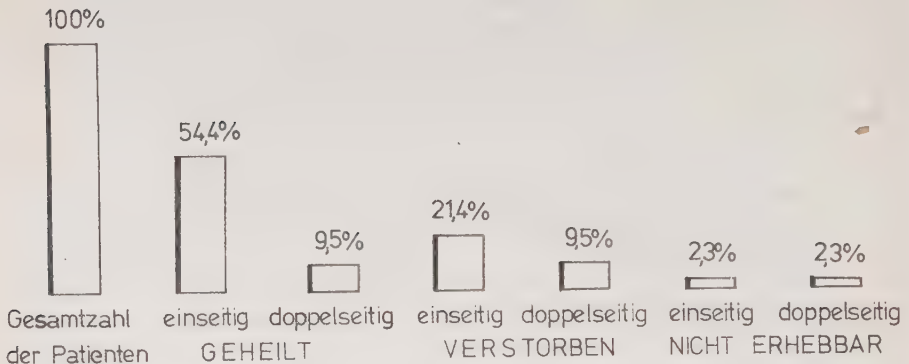
Weiterer Verlauf:
Am 5. 5. 41 wird nachbestrahlt. Fünf Monate später re-
zidiert die Geschwulst. Exitus am 27. 3. 42.

PROGNOSE

Die Letalität des Retinoblastoms beläuft sich an der Augenklinik der Universität Erlangen- Nürnberg auf 30,9%, wobei auf doppelseitige Erkrankungen 9,5% und auf einseitige 21,4% entfallen.

In zwei Fällen entsprechend 4,7% konnte laut Krankenblatt der Verlauf der Krankheit nicht genau verfolgt werden.

Unter geheilt wurden ausschließlich die Patienten eingerechnet, bei denen mindestens drei Jahre lang die Krankengeschichte verfolgt werden konnte, ohne daß ein Rezidiv aufgetreten wäre.



DISKUSSION

DIAGNOSE

Das häufigste Erstsymptom ist ein heller Reflex in der Pupille des Patienten. Bei der Inspektion des Auges findet man im allgemeinen ein normal großes Auge mit einer mittelweiten oft reaktionslosen Pupille. Man spricht in diesen Fällen vom "amaurotischen Katzenauge". Mit Hilfe des Augenspiegels wird bei einem großen Teil der Patienten schon die endgültige Diagnose gestellt. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine höckerige, graugelbe und gefäßführende Geschwulst dicht hinter der Linse sichtbar. Dies ist eigentlich schon die absolute Indikation zur Enukleation des betroffenen Auges. (55). Als Routineuntersuchung sei noch die Röntgendiagnostik erwähnt, die eventuell bestehende Verkalkungsherde innerhalb des Retinoblastoms nachweist.

SEZER und BARISHAK (41) halten es für vorteilhaft, noch das Echogramm, den ^{32}P -Test und eine Bulbuspunktion zusätzlich auszuführen. Besondere Bedeutung unter diesen Untersuchungsmethoden sieht auch OKSALA (30) in der Durchführung eines Echogramms. Der Verfasser konnte in zwei Fällen ein Retinoblastom mittels durch Ultraschall aufgezeichnete Echogramme diagnostizieren. Während im 2. Fall der Tumor mit Augenspiegel und Spaltlampe gesehen werden konnte, stützte sich die Diagnose im 1. Fall bei einem ebenfalls gesicherten intraokularen Tumor lediglich auf die Ultraschalluntersuchung, da infolge dichten Katarakts der Einblick auf den Fundus verwehrt war.

Wenn ein intraokularer Tumor 2 mm und mehr in den Glaskörper hineinragt, so ist seine Diagnose mit Hilfe des Echogramms und die Abgrenzung von anderen Augenerkrankungen relativ einfach. Bei Netzhautablösungen zeigt sich ein einziger niedriger Gipfel. Bei Tumorgewebe zeigt das Echogramm eine unregelmäßige Kette von Zacken. ^

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist die Darstellung des Canalis opticus mittels einer Röntgenaufnahme nach RHESE-GOALWIN. Auf diese Weise gelingt optimal die Darstellung des Canalis opticus. Eine wesentliche Erweiterung spricht für Infiltration des N.II (34).

Differentialdiagnostisch ist das Retinoblastom abzugrenzen von:

1. Retrolentale Fibroplasie
2. Kongenitale Anomalien
3. Phakomatosen
4. Coats-Erkrankung (Coats-Disease)
5. Zustand nach intraokularen Infektionen.

SOLL und TURTZ (47) berichten von einer 4-jährigen Jungen, der 11 Monate unter der Diagnose Iritis behandelt wurde. Klinische Symptome: weißes Exsukt auf der Iris und auf der Linsenvorderfläche, sowie Glaskörpertrübung. Die histologische Untersuchung des wegen Therapieresistenz und Sekundärglaukom enukleierten Auges ergab ein kleines Retinoblastom unmittelbar hinter der Ora serrata, das am Glaskörper, Iris und Kammerwinkel angewachsen war.

Durch Punktion der Vorderkammer in diesem Fall wäre möglicherweise durch Aspiration von Tumorzellen die richtige Diagnose früher zu stellen gewesen.

RICHARDS (37) schreibt von einem 7 Jahre alten Mädchen, bei dem ein nekrotisch zerfallenes Retinoblastom eine schwere Uveitis mit Sekundärglaukom vorgetäuscht hatte.

E. ROSSELET (39) berichtet ausführlich über einen 4-jährigen Patienten, bei dem die Enukleation des Auges 16 Monate hinausgezögert wurde, da sämtliche klinische Untersuchungen bezüglich eines Tumors negativ ausfielen. Selbst eine Bulbuspunktion konnte keinen Aufschluß geben. Die histologische Untersuchung ergab eindeutig den klassischen Befund eines Retinoblastoms.

Eine interessante Aufstellung über fehldiagnostizierte Retinoblastome machten STAFFORD, YWANOFF und PARNELL (48). Von insgesamt 618 histologisch nachgewiesenen Retinoblastomen wurden 41 entsprechend 6,6% als Augenentzündungen fehlgedeutet. 51 wurden für andere Augenerkrankungen gehalten und als solche behandelt. Somit wurden 92 Retinoblastome, das sind immerhin 14,9%, zuerst klinisch nicht erkannt. Der Verfasser will darauf aufmerksam machen, dass eine Augenentzündung, die in der Kindheit auftritt, unbedingt differentialdiagnostisch abgeklärt werden muß. Der Verdacht eines Retinoblastoms im entzündeten Auge eines Kindes könnte zur früheren Diagnose führen und eine Behandlung einer beträchtlichen Anzahl solcher Kinder könnte die hohe Mortalität in dieser Gruppe reduzieren.

Auch ANDREW und SMITH (1) messen ganz gewöhnlichen Befunden, wie Lidschwellungen, Schwellungen und Blutungen der Conjunktiva, sowie Hornhauttrübungen ganz besondere Bedeutung bei. Sie berichten von 12 Patienten, bei denen ein Retinoblastom durch solche Befunde kaschiert wurde und die Zeit bis zur Eukleation betrug wegen der anfänglich falschen Diagnose 2 Tage bis zu einem Jahr. Die Verfasser drängen darauf, daß in zweifelhaften Fällen zur frühzeitigen Abklärung der Diagnose sämtliche diagnostischen Möglichkeiten ausgenutzt werden sollten.

THERAPIE

Die Therapie an der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg besteht bei einem einseitig vorkommenden Retinoblastom in einer sofortigen Enukleation des erkrankten Auges mit möglichst langem Opticusstumpf, da eine Infiltration in den Nervus opticus in 8% der Fälle vorliegt.

Bei perforiertem Bulbus wird noch eine Exenteratio orbitae angeschlossen, wobei der gesamte Inhalt der Augenhöhle in seinem Periost- bzw. Periorbital-sack ausgeräumt wird.

Sind beide Augen eines Patienten vom Retinoblastom befallen, ist die Therapie der Wahl eine Enukleation des schlechteren Auges und eine Röntgenbestrahlung des anderen Auges. Die Bestrahlungen wurden in dieser Zeit von 1940 - 1970 in der Frauenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt, und je nach Größe des Tumors mit 4000 - 6000 R behandelt. Die gesamte Bestrahlung wird in drei bis vier Einzeldosen aufgeteilt. Der Patient kommt halbjährlich zur Kontrolle, ob dem Tumorwachstum Einhalt geboten werden konnte.

Kann trotz wiederholter Bestrahlung der Tumor nicht unter Kontrolle gebracht werden, muß auch das zweite Auge enukleiert werden.

Handelt es sich um einen Patienten mit doppel-seitigem Retinoblastom, bei dem das schlechtere Auge bereits enukleiert wurde, so wird man versucht sein unter allen möglichen Umständen das zweite Auge sehfähig zu erhalten. Es gibt eine Reihe von konservativen Behandlungsmethoden, die

mit mehr oder weniger Erfolg Anwendung finden.

Konservative Behandlungsmethoden: (35, 36, 51)

1. Röntgenbestrahlung (siehe oben)
2. Chemotherapie + Telekobalt
3. Lichtcoagulation und
4. Diathermie
5. Radioisotopen
6. Kryopexie

LOMMATZSCH (24) ist von der Wirksamkeit dieser konservativen Behandlungsmethoden überzeugt. Die Wahl der Therapieform wird von der Lage und Größe des Tumors bestimmt. LOMMATZSCH glaubt folgendes Behandlungsschema empfehlen zu können.

Tumoren bis 2 Pd werden primär durch Lichtkoagulation zerstört. Retinoblastome mit einer Prominenz nicht über 5 mm werden mit Beta-Applikatoren (^{105}Ru und ^{106}Rh) bestrahlt. Größere Tumoren bis zu einem Durchmesser von 10 mm behandelt man mit ^{60}Co -Applikatoren nach STALLARD. Bei multiplen Inseln hat sich die Behandlung mit Telekobalt oder eine Röntgenbestrahlung nach REESE mit 2 speziellen Tubussen am Besten bewährt. Ist ein Retinoblastom größer als ein viertel der Fundusfläche, unterstützt man die Strahlentherapie durch vorherige Gabe von Cyclophosphamid (Endoxan) intravenös (20 mg/kg KG 25 Stunden) vor Beginn der Bestrahlung. Von 42 Patienten, die an einem doppelseitigen Retinoblastom erkrankten und auf diese Weise behandelt wurden, überlebten 21. (LOMMATZSCH)

STALLARD (49), der vor allem mit ⁶⁰Co-Trägern arbeitet, berichtet von einer Reihe von 104 Patienten, von denen 62 überlebten. An Komplikationen traten hauptsächlich intraoculare Blutungen und Linsentrübungen auf; bei einem Patienten kam es sogar zu einer Thrombose der Vena nasalis superior. Weitere Komplikationen zeigten sich in Exsudaten der Retina, degenerativen Veränderungen, Glaukom, Keratitis und Iritis. STALLARD betont, daß die Prognose relativ gut ist, wenn nicht mehr als ein Drittel der Fundusfläche mit Tumorgewebe ausgefüllt ist und wenn das Retinoblastom möglichst weit von der Papille entfernt ist. (50)

Die Lichtkoagulation bietet eine andere Behandlungsmöglichkeit. Die weißen Tumormassen reflektieren das Licht, und wenn der Lichtstrahl fokussiert ist, ist noch nicht genug Energie frei um die Tumorzellen zu zerstören. Aber da der Tumor von den zu- und abführenden Gefäßen abhängt, die zum größten Teil aus dem Retinalkreislauf kommen, versucht man zunächst den Tumor mit dem Lichtstrahl zu umkreisen und dabei die entsprechenden Gefäße zu koagulieren. Danach wird die Tumormasse selbst durch einen Lichtstrahl mit höherer Lichtintensität zerstört, damit sie nekrotisiert. Die größeren Gefäße können nicht gleich in der ersten Sitzung verschlossen werden, denn es ist ungünstig in der ersten Sitzung ernstere Blutungen durch Überbehandlung zu riskieren. Die übrigen Gefäße und das verbleibende Tumorgewebe werden in monatlichen Abständen nachbehandelt. Da die zu- und abführenden Gefäße obliteriert sind, dauert die Resorption natürlich länger und die nekrotische Masse ist über mehrere Monate ophthalmologisch sichtbar.

1959 berichtet MEYER-SCHWICKERATH (27) von 27 Patienten, die mit der Lichtkoagulation behandelt worden waren.

Bei einigen Kindern waren die Tumoren so groß, daß eine Röntgenbestrahlung angeschlossen werden mußte. An dieser Stelle sollte man es doch so haben, wie LOMMATZSCH es vorgeschlagen hat, daß man Tumoren ab einer definierten Größe sofort mit Röntgenstrahlen therapiert.

MEYER-SCHWICKERATH berichtet weiter, daß bei zwei Drittel seiner Fälle, die er mit Lichtkoagulation behandelte, die eine Hälfte in einem anderen Teil des Auges und die andere Hälfte direkt angrenzend an den behandelten Tumor während der Behandlung neue Tumoren entwickelten. Das wurde bei Röntgenbestrahlungen niemals beobachtet und scheint daher zu rühren, daß bei der Lichtkoagulation nur der absolut sichtbare Teil des Tumors auf der Retina zerstört wird, während gleichzeitig vorhandene potentielle unsichtbare Tumorareale übersehen werden. Aus diesem Grund ist es vorteilhaft, die gesamte Retina zu behandeln, wie es bei der Röntgenbestrahlung auch der Fall ist.

Außerdem ist hinzuzufügen, daß die Lichtkoagulation nicht ganz ungefährlich ist. Häufig treten größere intraokulare Blutungen auf, die manchmal so ernst sind und selbst die Indikation zur Eukleation darstellen. (MEYER-SCHWICKERATH)

HOWARD und BLODI (17) haben elf enukleierte Augen, die vorher mit Lichtkoagulation behandelt worden waren, histologisch untersucht. Dabei konnten sie lediglich bei zwei Augen keine Tumorzellen nachweisen. In den restlichen neun Augen fanden sie reichlich

Tumorgewebe. Die Verfasser schließen aus ihren Untersuchungen, daß die Lichtkoagulation des Retinoblastoms die lokale Ausbreitung des Tumors gestattet oder sogar fördern kann.

Dieselben Kriterien, wie sie oben für die Lichtkoagulation genannt wurden, gelten auch für die Diathermie, bei der ebenfalls nur der umschriebene Tumor zerstört wird.

Immer mehr an Bedeutung gewinnt in der Behandlung der Retinoblastome die Chemotherapie in Kombination mit der Strahlentherapie. REESE stellt in dieser Richtung ein interessantes Behandlungsschema vor. (36) Er empfiehlt die Enukleation des stärker befallenen Auges und die konservative Behandlung des anderen Auges wie folgt:

1. Injektion von TEM (0,08 mg/kg KG) in die Arteria carotis interna der Tumorseite.
2. Am Folgetag beginnt man mit einer Röntgenbestrahlungsserie mit spezieller Einstelltechnik. Die Gesamtdosis liegt im Bereich von 3500 bis 4000 R.

An der Essener Klinik wird laut HÖPPING (18) die Röntgenbestrahlung nach der Technik von REESE mit der Lichtkoagulation kombiniert. Die intraarterielle Injektion von TEM wird durch die orale Verabreichung von Endoxan ersetzt.

VAN GEERTRYDEN und LUYPAERT haben die Röntgentherapie ebenfalls mit Triäthylenmelanin kombiniert. Sie berichten von einer erfolgreichen Behandlung eines Retinoblastoms mit dieser Methode. Es handelt sich

um ein 2-jähriges Kind, das linksseitig enukleiert wurde. Da nach der Bestrahlung mit insgesamt 6000 R nach 10 Monaten ein erneutes Tumorwachstum auftrat, erhielt das Kind 2 Carotis Injektionen von jeweils 2,7 mg Triäthylenmelanin. Wegen einer Carotis-thrombose wurde weiter i.m. injiziert. Es kam zur Verkleinerung und Verkalkung des Tumors. (16) Ohne kombinierte Therapie mit Chemotherapeutika brauchte man früher eine Strahlendosis von etwa 8000 R. Durch diese enorme Strahlenbelastung kam es öfters zu Blutungen in den Glaskörper aus retinalen Gefäßen, die durch die Röntgenstrahlen zerstört wurden.

Durch die Einführung der Chemotherapeutik wie Tri-äthylenmelanin (TEM) und Endoxan konnte die Strahlendosis für Retinoblastome auf 4000 R reduziert werden, das bedeutet nur noch die Hälfte der ursprünglichen Dosis. Hier stehen nur Nebenwirkungen im Vordergrund, die hauptsächlich die Blutbildungsstätten betreffen. 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Behandlung kommt es zu Lympho-, Thrombo- und Leukopenien. Wenn der Patient annähernd 3000 Leukozyten und 100 000 Thrombozyten erreicht hat, ist er optimal mit dem Chemotherapeutikum eingestellt. Sollten einmal ausnahmsweise die Leukozyten unter 2000 fallen, so pflegt man die Kinder antibiotisch gegen eventuelle Infektionen abzudecken. Von einigen hundert Fällen, die REESE mit seiner kombinierten Therapie behandelte, verstarb ein Kind in der thrombozytopenischen Phase, da es gleichzeitig noch an einem subduralen Hämatom litt. Ansonsten halten sich die Nebenwirkungen in Grenzen. (34)

Ob durch die Strahlenbelastung neue Tumoren induziert werden, ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt.

Unter den Patienten der Universitäts-Augenklinik Erlangen-Nürnberg fand sich ein Fall von einem Mädchen, das nach enukleiertem linken Auge ebenfalls am rechten Auge zwei kleine Herde neben der Papille entwickelt und daraufhin in der Frauenklinik Erlangen mit insgesamt 12 000 R bestrahlt wurde. Nach vorläufig geheiltem Tumor wurde bei der Patientin nach 24 Jahren ein Osteosarkom in der rechten Kieferhöhle festgestellt, an dem sie kurze Zeit später verstarb. Wahrscheinlich handelt es sich um ein strahleninduziertes Sarkom.

FORREST (12) berichtet von 9 Patienten, bei denen nach einer Strahlenbehandlung eines Retinoblastoms bösartige Geschwülste (6 Sarkome und 3 Carcinome) in der unmittelbaren Umgebung des bestrahlten Auges auftraten. Die Latenzzeit betrug von 4 bis zu 27 Jahren.

FREZOTTI (15) weis von einem 4 Monate alten Kind zu berichten, das am 2. Auge mit einer relativ hohen Röntgendosis bestrahlt wurde. Vier Jahre später entstand im linken Nasenrachenraum und im linken Sinus ethmoidales ein typisches Fibrosarkom.

FORREST meint, daß 5,5 % der Fälle, die mit einer Strahlendosis von 8000 bis 10 000 R behandelt werden, mit einer Neubildung eines anderen Tumors antworten, dessen Latenzzeit bis zu 27 Jahren betragen kann. Es wurden unter anderem auch Rhabdomyosarkome und Retikulosarkome beobachtet. Da diese Tumoren bei Patienten, die nach dem Behandlungsschema nach REESE therapiert wurden, nicht mehr auftraten, muß man annehmen, daß durch die reduzierte Strahlendosis keine neuen Tumoren mehr induziert werden.

GENETIK

In unserem Krankengut befanden sich 3 Patienten, bei denen sich eine direkte Erbllichkeit nachweisen ließ. Prozentual entspricht das 7,1 %. LOMMATZSCH (17) berechnete die prozentuale Erbllichkeit auf 11 %.

Zwischen 1952 und 1954 befanden sich im Blindenheim "Sonnenschein" 1217 Kinder, darunter 59, die an einem doppelseitigen Retinoblastom erblindeten. In 36 Fällen konnte eine ziemlich vollständige Familienanamnese erhoben werden: Das Retinoblastom tritt meist sporadisch auf und ist in den meisten Fällen einseitig. Nur ausnahmsweise erkrankten die Nachkommen solcher Patienten. Bei diesen vererbten Typen ist jedoch die Möglichkeit, daß beide Augen befallen werden, häufiger gegeben. Auch zum Alter der Eltern besteht kaum eine Beziehung, obwohl beobachtet werden konnte, daß Spätgeborene häufiger an einem Retinoblastom erkrankten. (SMITH und SORSBY)

LAURENT (22) stellt fest, daß jedoch eine derartige Häufung in einer Familie sehr selten vorkommt. Weitaus häufiger sind sporadische Fälle, die man auf somatische, d.h. nicht erbliche Mutation zurückführt. Klinisch und anatomisch lassen sich diese Arten nicht voneinander unterscheiden. Einseitig befallene Eltern haben meist doppelseitig befallene Kinder. Überhaupt sind erbliche Fälle meist doppelseitig.

LAURENT kommt zu folgendem Ergebnis:

1. Die Mehrzahl der Fälle von Retinoblastomen sind isoliert und einseitig.

2. Die Nachkommen der Erkrankten sind nur ausnahmsweise befallen. Das Risiko beträgt nach seinen Schätzungen etwa 4%.
3. Befallene Kinder von Eltern mit Retinoblastom werden wahrscheinlich eher doppelseitig erkranken.
4. Es besteht kein Zusammenhang mit dem Alter der Eltern.
5. Auffallend ist die Häufung von Krebs bei den Vorfahren, sodaß man eine "krebsige Veranlagung" nicht ausschließen kann.

Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit den Untersuchungen des Krankenguts der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, allenfalls läßt sich eine sogenannte "krebsige Veranlagung" nicht nachweisen. Bis auf einige Magen- und Mammacarcinome, die mit 9% errechnet wurden, konnte keine bedeutsame Häufung von Tumoren bei den Vorfahren nachgewiesen werden.

Bemerkenswert ist ein Bericht von FREZAL, DOLLFUS, LAMY und anderen (13). Sie konnten 14 Retinoblastome bei Erwachsenen anamnestisch feststellen, die insgesamt 27 Nachkommen hatten. Keines dieser Kinder entwickelte nachweislich ein Retinoblastom. In unserem Patientengut gibt es 2 Familien, bei denen beide Male der Vater in der Kindheit ein Retinoblastom hatte. Im einen Fall erkrankte der Sohn doppelseitig und im anderen Fall werden die beiden Töchter beidseitig befallen.

REESE, WIENER, HYMAN (56) untersuchten von 17 Patienten mit Retinoblastom die Chromosomen unter Verwendung von Leukozytenkulturen aus dem strömenden

Blut. Bei 12 Fällen war die Erbllichkeit nachgewiesen und die Retinoblastome immer doppelseitig. 5 Fälle traten sporadisch auf und blieben auf ein Auge beschränkt. Alle Untersuchten hatten ohne Ausnahme einen normalen Satz von 46 Chromosomen. Als interessanten Nebebefund zeigte sich ebenfalls bei allen eine erhöhte Teilungsintensität, die noch ein aktives Retinoblastom aufwiesen. Die Verfasser schließen daraus, daß der Tumor eventuell einen Stoff bildet, der das Zellwachstum fördert.

VOGEL (58) beziffert die Erbllichkeit in neuen auslesefreien Serien mit 4,9%, während 95% der Retinoblastome sporadisch auftreten.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit von 1940 bis 1970 wurden in der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg insgesamt 42 Patienten mit der Diagnose Retinoblastom behandelt.

Das Retinoblastom ist der häufigste intraokulare Tumor des Kindesalters.

Die Therapie muß radikal sein und besteht somit in einer Enukleation des betroffenen Auges. Ist der Tumor erst in den Opticus und von da aus in das Cerebrum infiltriert, kommt jegliche Therapie zu spät.

Wenn das zweite Auge ebenfalls erkrankt ist, versucht man zunächst eine konservative Behandlung. Führt diese nicht zum Erfolg, so muß auch das zweite Auge enukleiert werden.

Die Prognose ist dennoch nicht ganz schlecht. Bei 65% der Patienten besteht die Möglichkeit geheilt zu werden.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. E. Schreck,
der mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik
zu arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent
Dr. med. H. Meythaler für die Überlassung des
Themas und die freundliche Unterstützung bei
der Ausführung meiner Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- | | |
|---------------|--|
| ANDREW J. | Unsuspected Retinoblastomas. |
| SMITH D. | Amer. J. Ophthal. 3, 60,
536-540 (1965) |
| BARRANCO R. | Curacion médica del Retino- |
| BERMUDEZ B. | blastoma.
Arch. Soc. Ophthal.-hisp.-amer.
21, 306-315 (1961) |
| BECH K. | Bilateral Retinoblastoma in |
| JENSEN O. | Denmark.
Acta. Ophthal. 39, 561-568, (1961) |
| BLODI F. | A clinicopathologic report on |
| WATZKE R. C. | treated Retinoblastoma.
Vol. 71. 1, 121-127. |
| BROWN D. H. | The clinicopathology of Retino- |
| | blastoma.
Amer. J. Ophthal. 3, 61, 508-514,
(1966) |
| DANIEL A. | Mikrotubules in Retinoblastoma. |
| DALTON A. | Washington, D. C., and Bethesda, |
| RABSON A. S. | Maryland, Vol. 69. No. 2 |
| DUKE-ELDER | System of Ophthalmology.
(1968) |
| DOLLFUS M. A. | Sarcome crânien post-radiothéra- |
| DELTHIE S. | pique après traitement d'un rétino- |
| HAYE M. C. | blastome.
Bull. Soc. Ophthal. Fr. 62
233-236 (1962) |

- HÖPPING F. Behandlung des Retinoblastoms
nach der Methode von REESE in
Kombination mit der Lichtkoagu-
lation.
Klin. Mbl. Augenheilkunde 141, 623-
624 (1962)
- HUANG L., SERY T. Experimental Retinoblastom
CHEN M., CHEUNG A. Morphology a behavior of cells
KEENEY A. cultivated in vitro.
Americal J. of Ophthal. Nov. 1970
- KLONCEK F. Familiar Retinoblastoma.
ZOUBEK R. Osl. Ophthal. 16, 412-419 (1960)
- KREMENTZ J. Verlauf und Behandlung des Retino-
SCHLOSSER J. blastoms.
RUMAGE Tulane Uni. School. of med. Ann.
N. Y. Acad. Sci. 114, 963-975 (1964)
- LAURENT C. Génétique du Retinoblastom.
Bull. Soc. Ophthal. Fr. 1960, 82-84
- LITRCIN O. Prognose des Retinoblastoms.
LJUBOJEVIC V. Jugsl. Pediat. 6, 51-61, 1963
- LOMMATZSCH P. Über Behandlungsergebnisse beim
Retinoblastom.
Ophthalmologica 160, 231-238, 1970
- MANCHESTER P. T. Retinoblastoma among offsprings
of adult survivors.
Arch. ophth. (Chicago) 65, 546-549

- MARK O. The nature of Retinoblastom in
ZIMMERMANN B. photoreceptor: Differentiation
 A clinical and histopathologic
 study.
 Amer. J. of ophth. march 1970
- MEYER-SCHWICKERATH G. Zur Therapie des Retinoblastoms.
 Klin. Mbl. Augenheilkunde 132
 806-817, 1958
- MIRON M. S. Zu den Beziehungen zwischen patho-
 logischem und anatomischem Bau des
 Retinoblastoms und die Prognose
 dieser Erkrankung.
 Ophthal. (Bucuresti) 10, 117-125
 (1966)
- MIKUNI I. Clinical and autopsy findings of
 a case of Retinoblastom generalized
 metastasis.
 Jap. J. clin. Ophth. 22, 1507-1514
 1968
- OKSALA A. The Echogramm in Retinoblastom.
 Acta. ophthal. Kbh. 37, 132-137,
 1959
- PHILLIPS A. F. Eye tumors in children.(15 Fälle)
 Canad. med. Ass. J. 86, 1019-
 1022, 1962
- REESE A. B. Tumors of the eye.
 Hoeber medical division, Harper
 and Row, Publishers, New York
 1963, 84-161

- REESE B. Management of Retinoblastoma.
ELLSWORTH M. Ann. Sci. 114, 958-962, (1964)
- REESE B. The evaluation and current
ELLSWORTH M. concept of Retinoblastomas
therapie.
Trans. Amer. Acad. Ophthal.
67, 164-167, (1963)
- RICHARDS W. Retinoblastoma simulating
uveitis.
Amer. J. Ophthal. Ser. 65
427-431, (1968)
- ROMEO G. Contributo alla conoscenza del
MORELLI A. Retinoblastoma.
Riv. pediat. sicil. 17, 1-8 (1962)
- ROSSELET G. Rétinoblastoma et hypopyon.
GAILLOUD C. Soc. Suisse Ophthal. 62^e Ass.
VERREY F. gén., Bienne 1969, Ophthalmologica
161: 136-144 (1970)
- RUBIN L. Cryopexie treatment for Retino-
blastoma.
Amer. J. Ophthal. 66, 870-871,
(1968)
- SEZER N. The diagnose of Retinoblastoma.
BARISHAK R. Ophthalmologica Basel 151,
184-196, (1966)
- SCHOFFIELD P. B. Diffuse infiltrating Retinoblastom.
Concil. Ophthal. 1958 Acta 2, 1356-
1359, (1959)

- SCHOFFIELD P. B. Diffuse infiltrating Retinoblastom.
Brit. J. Ophthal. 44, 35-41, (1960)
- SMITH D. Some genetic aspects.
SORSBY H. Ann. hum. Genet. 23, 50-57, (1968)
- SÖLLNER F. Bedeutung der Frühdiagnose des
Retinoblastoms.
Verein Rhein-Westf. Augenärzte,
(1963) 53-57.
- SOLL D. B. Retinoblastoma diagnosed as granulo-
TURTZ A. J. matous uveitis.
Arch. Ophthal. 63, 687-691, (1960)
- STAFFORD W. Retinoblastomas initially mis-
YWANOFF M. diagnosed as primary ocular In-
PARNELL B. flammations.
Arch. Ophthal. Vol 82, Dez. 1969
- STALLARD H. B. The conservative treatment of Re-
tinoblastoma.
Trans.Ophthal. Soc. U. K. 82,
473-535 (1963)
- STALLARD H. B. The irradiation of Retinoblastoma.
Trans Ophthal. Soc. U. K. 80,
583-595 (1961)
- STALLARD H. B. The Treatment of Retinoblastoma.
Ophthalmologica Basel 151
214-230, (1966)
- TANABE Y. Electron microscopic studies on
Retinoblastoma.
Acta. Soc. Ophthal. Jap. 71,
142-160 (1967)

- | | |
|--------------|------------------------------------|
| TARKKANEN A. | Retinoblastoma in Finland |
| TUOVINEN E. | 1912-1964 |
| | Acta. Ophthal. Vol. 49, (1971) |
| THIEL R. | Statistische Untersuchungen über |
| TOPPEL L. | intraokulare Melanoblastome und |
| | Retinoblastome. |
| | Klin. Mbl. Augenheilkunde 138, |
| | 682-704, (1961) |
| VELHAGEN K. | Der Augenarzt (1960) |
| | Band 4, 223-245. |
| VOGEL F. | Lehrbuch der Humangenetik. |
| | Springer Verlag Berlin (1961) |
| | 307-308. |
| WIENER S. | Cytosom studies in Retinoblastoma. |
| REESE A. | Arch. Ophthal.(Chicago) 69, |
| HYMAN G. | 311-313, (1963) |
| WOLTER E. | The rosettes of a neuroepithelio- |
| | matous Retinoblastoma. |
| | Amer. J. Ophthal. 52, 497-503, |
| | (1961) |

Lebenslauf

Am 23. Februar 1948 wurde ich als Tochter des Dr. med. Josef Angele und dessen Ehefrau Maria Luise, geb. Breuer in Laupheim geboren.

Mit 6 Jahren trat ich in die Grundschule ein und wechselte nach 4 Jahren auf das Progymnasium in Laupheim über. Am 17. Oktober 1966 legte ich am Mädchengymnasium St. Hildegard in Ulm die Reifeprüfung mit Erfolg ab.

Danach folgte das Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander Universität in Erlangen. Am 12. Juni 1972 bestand ich das zahnmedizinische Staatsexamen an der Friderico-Alexandrina in Erlangen.

